

· 甲状腺疾病专栏 ·

妊娠期甲状腺疾病的诊断和处理

裴 育, 田 慧*

(解放军总医院南楼临床部内分泌科, 北京 100853)

【摘要】正确处理妊娠期甲状腺疾病是优生优育的重要内容之一。本文结合2011年颁布的“妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南”,对妊娠期甲状腺功能的生理变化,妊娠期甲状腺功能评定,控制存在的甲状腺功能异常避免给胎儿和妊娠过程造成的不良影响做一概述。对于妊娠期Graves病的诊断,要特别强调与妊娠甲状腺功能亢进综合征相鉴别,抗甲状腺药物的选择早期为丙硫氧嘧啶,中晚期改为甲巯咪唑。妊娠期一旦确诊甲状腺功能减退,应立即选择左甲状腺素(L-T₄)治疗,并尽早使得血清促甲状腺激素(TSH)水平达标,即孕早期0.1~2.5mU/L,孕中期0.2~3.0mU/L,孕晚期0.3~3.0mU/L。由于妊娠期分化型甲状腺癌的预后和非妊娠期相似,因此手术可推迟至产后施行,并给予L-T₄抑制治疗,将血清TSH控制在0.1~1.5mU/L。对于孕期的良性甲状腺结节,不建议补充L-T₄治疗。

【关键词】甲状腺疾病;妊娠;诊断

【中图分类号】 R581

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00030

Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy

PEI Yu, TIAN Hui*

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Correctly handling thyroid disease during pregnancy is one of important elements in prenatal and postnatal care. In this article, based on the China guideline of diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy and postpartum promulgated in 2011, we summarized the knowledge on the physiologic changes of the thyroid and pathological function evaluation during pregnancy. We also described how to control gestational thyroid dysfunction in order to prevent adverse maternal and fetal outcomes. For Graves disease during pregnancy, we stressed differential diagnosis between it and gestational hyperthyroidism syndrome when pregnancy hyperthyroidism is diagnosed. Propylthiouracil is recommended as anti-thyroid drug for the first 3 months, and then superseded by thiamazole during the middle-late pregnancy. Once hypothyroidism during pregnancy is diagnosed, levothyroxine (L-T₄) therapy should be applied, and the serum level of thyroid stimulating hormone (TSH) should be insured to the recommended levels as soon as possible, i.e, first trimester 0.1–2.5mU/L, second trimester 0.2–3.0mU/L, and third trimester 0.3–3.0mU/L. The prognosis of pregnancy differentiated thyroid cancer (DTC) is similar with that of non-pregnant, therefore the surgery may be deferred to postpartum. L-T₄ suppression therapy should be given before operation, and the serum TSH target level is kept in 0.1–1.5mU/L. For pregnancy benign thyroid nodules, L-T₄ suppression treatment is not suggested.

【Key words】 thyroid disease; pregnancy; diagnoses

我国历经了数十年的计划生育,对优生优育也很重视。内分泌和妇产科学者的诸多研究已认识到,妇女妊娠期间未能良好控制的甲状腺功能异常会对胎儿和妊娠过程造成不良影响。甲状腺疾病在妊娠妇女中并不少见,已有报道妊娠妇女临床甲状腺功能减退(甲减)、亚临床甲减的患病率分别是0.3%~0.5%和2%~3%,甲状腺抗体在育龄妇女的阳性率是5%~15%。因而,妊娠前和妊娠期间甲状腺功能

的评定,控制存在的甲状腺功能异常是围产期的重要项目之一。本文结合国内(妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南,2011年)和国外^[1]相关指南,概述妊娠期甲状腺疾病的处置原则。

1 妊娠时甲状腺功能相关指标的变化

妊娠期间母体在雌激素的作用下,肝脏产生甲状腺结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)

增加^[2], 清除减少, 随之而来的是血清总甲状腺素 (total thyroxine, TT₄) 的升高, 约达非妊娠期的 1.5 倍。妊娠期另一重要变化是自妊娠初期胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 开始升高, 通常在 8~10 周达峰值, 浓度为 30 000~100 000 U/L, hCG 因其 α 亚单位与促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 相似, 具有刺激甲状腺的作用, 故除 TT₄ 升高外, 妊娠早期血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄) 水平较非妊娠期高 10%~15%, 增多的甲状腺激素部分抑制 TSH 的分泌, hCG 每增高 10 000 U/L, TSH 降低 0.1 mU/L^[3], TSH 降低发生在妊娠 8~14 周, 10~12 周达最低点。另外, 由于母体对胎儿的免疫耐受作用, 甲状腺自身抗体滴度在妊娠后逐渐下降, 妊娠 20~30 周下降至最低, 降幅约为 50%, 分娩后抗体滴度回升, 产后 6 个月恢复至孕前水平。上述妊娠期甲状腺激素代谢改变势必带来血清甲状腺指标参考值的变化, 因此我国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南推荐建立本地区妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围^[4,5], 我国妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围见表 1。美国甲状腺协会指南推荐的孕期 TSH 标准为: 孕早期 0.1~2.5 mU/L, 孕中期 0.2~3.0 mU/L, 孕晚期 0.3~3.0 mU/L^[6]。

2 妊娠期甲状腺功能亢进 (甲亢)

妊娠期甲状腺毒症患病率为 1%, 其中临床甲亢占 0.4%, 亚临床甲亢占 0.6%。具体病因中, Graves 病 (包括 Graves 病妇女妊娠及新发 Graves 病者) 占 85%, 妊娠甲亢综合征占 10%, 甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿伴甲亢、葡萄胎等占 5%。

妊娠期甲亢的诊断需重点强调妊娠甲亢综合征与 Graves 病的鉴别诊断, 以避免将妊娠甲亢综合征误诊为 Graves 病, 进而予以不必要的抗甲亢治疗。妊娠甲亢综合征发生在妊娠前半期, 呈一过性, 与 hCG 产生增多, 过度刺激甲状腺激素产生有关。

临床特点是妊娠 8~10 周发病, 往往与妊娠剧吐相关, 出现心悸、焦虑、多汗等高代谢症状, 血清 TT₄ 和 FT₄ 升高, TSH 降低或者测不到, 甲状腺自身抗体阴性。治疗上以对症支持为主, 包括纠正脱水和电解质紊乱等, 一般不予以抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD)。

妊娠期血清 TSH < 0.1 mU/L, FT₄ > 妊娠特异参考值上限, 排除妊娠甲亢综合征后, 甲亢诊断成立。Graves 病患者除高代谢症状外, 常伴有眼征及促甲状腺激素受体抗体 (thyrotrophin receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 等甲状腺自身抗体阳性。选择 ATD 治疗时需注意甲巯咪唑 (methimazole, MMI) 和丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil, PTU) 对母亲和胎儿都有风险, 鉴于 MMI 有可能致胎儿畸形的风险, 所以妊娠早期选用 PTU, 考虑到 PTU 的肝脏毒性, 妊娠中晚期改为 MMI。起始剂量取决于症状的严重程度及血清甲状腺激素水平, 常规剂量为 MMI 5~15 mg/d, 或 PTU 50~300 mg/d, 分次服用。不推荐 ATD 与左甲状腺素 (levothyroxine, L-T₄) 联合用药。β 肾上腺受体阻断剂, 如普萘洛尔 20~30 mg/d, 对控制甲亢高代谢症状有帮助, 但长期治疗与胎儿宫内生长限制、心动过缓和新生儿低血糖有关, 使用时需权衡利弊。妊娠期甲亢手术治疗的适应证是: (1) 对 ATD 过敏; (2) 需要大剂量 ATD 控制甲亢; (3) 不能够依从 ATD 治疗。确定手术者, 妊娠中期为最佳时机。妊娠期甲亢禁忌¹³¹I 治疗。妊娠期亚临床甲亢由于无不良结局, 无需治疗。

甲状腺毒症控制不良与流产、妊娠高血压、早产、低出生体重儿、胎儿生长受限、死产、甲状腺危象及孕妇充血性心力衰竭有关^[9]。因此, 已患甲亢的妇女最好在甲状腺功能控制至正常后考虑妊娠; 同时应强调 TRAb 转阴后妊娠, 若 TRAb 持续阳性, 可考虑手术治疗甲亢后妊娠。手术和¹³¹I 治疗

表 1 我国妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围^[6-8]
Table 1 The specific reference range of serum thyroid indices during pregnancy in China

指标	孕早期	孕中期	孕晚期	试剂公司	方法
TSH(mU/L)	0.13~3.93	0.26~3.50	0.42~3.85	DPC 1	化学发光免疫分析法
	0.03~3.60	0.27~3.80	0.28~5.07	Abbott 2	化学发光免疫分析法
	0.05~5.17	0.39~5.22	0.60~6.84	Roche 2	电化学免疫分析测定法
	0.03~4.51	0.05~4.50	0.47~4.54	Bayer 3	化学发光免疫分析法
FT ₄ (pmol/L)	12.00~23.34	11.20~21.46	9.80~18.20	DPC 1	化学发光免疫分析法
	11.49~18.84	9.74~17.15	9.63~18.33	Abbott 2	化学发光免疫分析法
	12.91~22.35	9.81~17.26	9.12~15.71	Roche 2	电化学免疫分析测定法
	11.80~21.00	10.60~17.60	9.20~16.70	Bayer 3	化学发光免疫分析法

注: TSH: 促甲状腺激素; FT₄: 游离甲状腺素

的甲亢患者至少需要在治疗结束6个月后妊娠。妊娠期甲亢控制的目标为孕妇血清FT₄接近或轻度高于参考值上限。治疗起始阶段2~4周监测FT₄和TSH,达标后4~6周监测1次。并于妊娠24~28周测定血清TRAb滴度,对评估妊娠结局有所帮助。

3 妊娠期甲减

妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育,增加早产、流产、低体重儿、死胎和妊娠高血压的危险。当妊娠期临床甲减接受有效治疗后,目前没有证据表明会发生妊娠不良结局和危害胎儿智力发育。因此,一旦确定临床甲减,应立即选择L-T₄开始治疗,并尽早达到治疗目标。妊娠期临床甲减的血清TSH治疗目标是:孕早期0.1~2.5mU/L,孕中期0.2~3.0mU/L,孕晚期0.3~3.0mU/L。L-T₄的起始剂量为50~100g/d,除合并心脏疾病者需要缓慢加量外,应根据患者的耐受程度增加剂量,尽快达标。对于严重临床甲减的患者,在开始治疗的数天内可给予两倍替代剂量,以使甲状腺外的T₄池尽快恢复正常。

临床甲减妇女计划妊娠,需要通过L-T₄替代治疗将甲状腺激素水平恢复至正常,血清TSH回落至0.1~2.5mU/L^[1]。妊娠后由于母体和胎儿对甲状腺激素的需求增加,L-T₄替代剂量需要增加至2.0~2.4μg/(kg·d)[而非妊娠期临床甲减L-T₄替代剂量为1.6~1.8μg/(kg·d)]。因此甲减患者一旦确定怀孕,可自行将L-T₄剂量增加20%~30%^[10]。并根据上述的血清TSH治疗目标及时调整剂量。

妊娠期亚临床甲减是指孕妇血清TSH水平高于妊娠期特异的参考值上限,而FT₄水平在妊娠期特异的参考值范围内。研究表明妊娠妇女亚临床甲减增加不良妊娠结局^[11-13]和增加后代神经智力发育损害的风险^[14,15]。而L-T₄干预可改善妊娠期亚临床甲减的妊娠结局^[16];但也有研究提示妊娠期轻度甲状腺功能减退筛查和干预未能改善后代智力的报道^[17]。由于尚存争议,我国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南推荐:对于TPOAb阳性的亚临床甲减妊娠妇女,推荐给予L-T₄治疗。L-T₄的起始剂量可以根据TSH升高程度选择,根据TSH的治疗目标调整。TSH高于妊娠特异参考值上限时L-T₄剂量为50mg/d;TSH>8.0mU/L时L-T₄剂量为75mg/d;TSH>10mU/L时L-T₄剂量为100mg/d。由于循证医学的证据不足,对于TPOAb阴性的亚临床甲减妊娠妇女,既不予反对,也不予推荐给予L-T₄治疗。

4 妊娠期甲状腺结节

对于妊娠期的甲状腺结节,禁忌甲状腺核素扫描和治疗。疑为恶性病变的甲状腺结节,可做甲状腺细针穿刺检查;如果考虑结节良性可能性大,应推延到产后进行穿刺检查。已有研究显示妊娠期分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)的预后和非妊娠期相似,因此妊娠期DTC的手术可推迟至产后施行。对暂不手术的DTC患者,每3个月复查甲状腺B超,监测肿瘤的增长速度。同时给予L-T₄抑制治疗,将血清TSH控制在0.1~1.5mU/L。对于孕期的良性甲状腺结节,不建议补充L-T₄抑制治疗。

如果DTC在妊娠前半期持续增大,或者发生淋巴结转移,推荐手术治疗,手术时机应当选择在妊娠中期以减少手术对母亲和胎儿的影响。术后TSH的控制目标遵从美国甲状腺协会、欧洲甲状腺协会关于DTC的指南,即在甲状腺癌未能完全控制的患者中血清TSH应保持低于0.1mU/L;在甲状腺癌已得到控制但仍有高风险的患者中,TSH应当控制在0.1~0.5mU/L;在甲状腺癌已得到控制并属于低风险甲状腺癌患者中,TSH应当保持在正常低值范围0.3~1.5mU/L。

5 产后甲状腺炎

产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis, PPT)是自身免疫甲状腺炎的一个类型。一般在产后1年内发病,持续6~12个月。典型病例临床经历3期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。PPT甲状腺毒症期症状往往比较温和,不主张给予ATD治疗。对于有症状的妇女可选用小剂量β受体阻滞剂治疗。甲减期予以L-T₄治疗。1年内有10%~20%的妇女发展为永久性甲减^[18],5~8年间约50%的妇女发展为永久性甲减^[19]。其危险因素包括:甲减程度、TPOAb滴度、产妇年龄及流产史等。因此要注意随访。

6 甲状腺疾病产妇哺乳问题

哺乳期间适量服用ATD是安全的。由于PTU的肝脏毒性,应当首选MMI,剂量可选10mg/d^[20];PTU可作为二线药物,剂量可选150mg/d。服药方法是在哺乳后分次服用,并且需监测婴儿的甲状腺功能。L-T₄即使高剂量使用,分泌到乳汁中的药量亦不足以导致婴儿甲亢或TSH受抑制,故产妇服用较为安全。β肾上腺受体阻断剂,如普萘洛尔可少量泌入乳汁,使用时需权衡利弊(表2)。

表2 甲状腺疾病相关药物特征分析
Table 2 The characteristics of the drugs related to the thyroid disease

药物	妊娠安全性分级	是否透过胎盘	乳汁分泌	疗效
甲巯咪唑	D	可透过	可由乳汁分泌, 哺乳妇女服用较大剂量时, 可能引起婴儿甲减	抑制甲状腺激素的合成, 但不能阻断甲状腺激素的释放, 也不对抗甲状腺激素的作用, 故只有当体内已有甲状腺激素被耗竭后才能产生明显的临床作用, 起效时间至少3~4周
丙硫氧嘧啶	D	可透过	可由乳汁分泌, 哺乳妇女服用较大剂量时, 可能引起婴儿甲减	主要抑制甲状腺激素的合成, 同时可抑制 T_4 在外周组织中脱碘生成 T_3 。但不能阻断甲状腺激素的释放, 也不对抗甲状腺激素的作用, 故只有当体内已有甲状腺激素被耗竭后才能产生明显的临床作用
普萘洛尔	C	可透过	可少量泌入乳汁	控制甲亢高代谢症状有帮助, 但长期治疗与宫内生长限制、胎儿心动过缓和新生儿低血糖有关
左甲状腺素钠片	A	不易透过	即使高剂量使用, 分泌到乳汁中的药量亦不足以导致婴儿甲亢或TSH受抑制	甲减的替代治疗及DTC的抑制治疗, 达最大疗效时间约需1~2周

【参考文献】

- [1] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8 Suppl): S1-S47.
- [2] Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible[J]? Thyroid, 2005, 15(1): 44-53.
- [3] Harada A, Hershman JM, Reed AW, *et al.* Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1979, 48(5): 793-797.
- [4] Shan ZY, Chen YY, Teng WP, *et al.* A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(1): 37-42.
- [5] Stricker R, Echenard M, Eberhart R, *et al.* Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(4): 509-514.
- [6] Yan YQ, Dong ZL, Dong L, *et al.* Trimester-and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(2): 262-269.
- [7] 李 佳, 滕卫平, 单忠艳, 等. 中国汉族碘适量地区妊娠月份特异性TSH和 T_4 的正常参考范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 605-608.
- [8] 罗 军, 韩 密, 宋梦帆, 等. 两种免疫试剂检测妊娠期甲状腺功能结果的比较[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7): 404-410.
- [9] Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(1): 211-217.
- [10] Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, *et al.* The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism[J]. Thyroid, 2009, 19(3): 269-275.
- [11] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(2): 239-245.
- [12] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, *et al.* Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(6): 985-991.
- [13] Wang S, Teng WP, Li JX, *et al.* Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy[J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(3): 322-325.
- [14] Li Y, Shan Z, Teng W, *et al.* Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(6): 825-829.
- [15] 薛海波, 李元宾, 滕卫平, 等. 妊娠早期母亲亚临床甲状腺功能减退症对其后代脑发育影响的前瞻性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(11): 916-920.
- [16] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, *et al.* Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy[J]. Thyroid, 2002, 12(1): 63-68.
- [17] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 493-501.
- [18] Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in

- patients with subclinical postpartum thyroiditis[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(3): 367-371.
- [19] Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, *et al.* High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 652-657.
- [20] Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, *et al.* Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16(9): 1239-1243.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志 (英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志 (英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R) 是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于 2004 年, 目前编委会由分布在 35 个国家的 350 多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊, 致力于国际老年心脏病学交流, 特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展, 加强心血管病学的学术交流, 现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件, 我们的优势:

快速评审: 所有来稿均可在一个月内得到审稿意见, 已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大: 我们有来自世界各地的 360 名心血管领域专家为我们审稿, 能保证每篇稿件的审稿质量, 即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表, 详尽的评审意见也会对您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高: 本刊目前被许多国际著名医学数据库收录, 比如 PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ 等, 并已于 2011 年 11 月被 SCIE 收录, 是我国心脏病学第一个被 SCIE 收录的医学学术期刊。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 中国科技出版传媒股份有限公司

联系人: 李来福

电话: 010-66936756; 010-59790736-8056

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: jgc@mail.sciencep.com; lilifu@mail.sciencep.com; journalgc@126.com

在线投稿: <http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>